

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-186036

(43)Date of publication of application : 04.07.2000

(51)Int.Cl.

A61K 31/375
A61K 7/00
A61P 17/00
A61P 17/10
A61P 17/02
A61P 17/16
A61K 31/19
A61K 45/00

(21)Application number : 10-363316

(71)Applicant : SHOWA DENKO KK

(22)Date of filing : 21.12.1998

(72)Inventor : ITO SHINOBU
OGATA EIJI

(30)Priority

Priority number : 10295169 Priority date : 16.10.1998 Priority country : JP

(54) CHEMICAL PEELING AGENT COMPOSITION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To prepare a chemical peeling agent composition capable of acting a chemical peeling agent without causing inflammation due to deep infiltration of the peeling agent into the skin by including both a chemical peeling agent and an ascorbic acid derivative. SOLUTION: This chemical peeling agent composition is prepared by including (A) 0.1-80 wt.% chemical peeling agent and (B) 0.1-20 wt.% L-ascorbic acid derivative. 2-Hydroxycarboxylic acid compound (derivative) [e.g. 2- hydroxyethanoic acid (glycolic acid)] or the like is preferably used as the ingredient A. Sodium L-ascorbic acid-2-monophosphate, or the like, is preferably used as the ingredient B. The compound is applicable to such skin diseases as fine wrinkles of skin, freckle, liver spot, various pigmentation such as senile pigment macule, acne, dermatitis mark, scald, heat injury, trauma, their cicatrix.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's

decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-186036

(P2000-186036A)

(43) 公開日 平成12年7月4日(2000.7.4)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/375		A 6 1 K 31/375	4 C 0 8 3
7/00		7/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 17/00		31/00	6 1 7 4 C 0 8 6
17/10			6 1 7 F 4 C 2 0 6
17/02			6 1 7 C
審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 17 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平10-363316	(71) 出願人	000002004 昭和電工株式会社 東京都港区芝大門1丁目13番9号
(22) 出願日	平成10年12月21日(1998.12.21)	(72) 発明者	伊東 忍 東京都港区芝大門一丁目13番9号 昭和電 工株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平10-295169	(72) 発明者	小方 英二 東京都港区芝大門一丁目13番9号 昭和電 工株式会社内
(32) 優先日	平成10年10月16日(1998.10.16)	(74) 代理人	100094237 弁理士 矢口 平
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ケミカルピーリング剤組成物

(57) 【要約】

【課題】 皮膚に対する刺激を軽減するケミカルピーリ
ング剤及びケミカルピーリング方法を提供するものであ
る。

【解決手段】 ケミカルピーリング剤とL-アスコルビ
ン酸誘導体とを含有するケミカルピーリング剤組成物及
びケミカルピーリング剤を含有する第1剤を皮膚に塗布
し、その前後にL-アスコルビン酸誘導体を含有する第
2剤を単回又は複数回塗布することを特徴とするケミカ
ルピーリング方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ケミカルピーリング剤とL-アスコルビン酸誘導体とを含有することを特徴とするケミカルピーリング剤組成物。

【請求項2】 ケミカルピーリング剤が、2-ヒドロキシカルボン酸化合物またはその誘導体であることを特徴とする請求項1に記載のケミカルピーリング剤組成物。

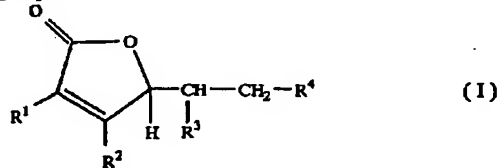
【請求項3】 2-ヒドロキシカルボン酸化合物またはその誘導体が、2-ヒドロキシエタン酸（グリコール酸）、2-ヒドロキシプロパン酸（乳酸）、2-メチル-2-ヒドロキシプロパン酸（メチル乳酸）、2-ヒドロキシブタン酸、2-ヒドロキシペンタン酸、2-ヒドロキシヘキサン酸、2-ヒドロキシヘプタン酸、2-ヒドロキシオクタン酸、2-ヒドロキシノナン酸、2-ヒドロキシデカン酸、2-ヒドロキシウンデカン酸、2-ヒドロキシドデカン酸（ α -ヒドロキシラウリン酸）、2-ヒドロキシテトラデカン酸（ α -ヒドロキシミリスチン酸）、2-ヒドロキシヘキサデカン酸（ α -ヒドロキシパルミチン酸）、2-ヒドロキシオクタデカン酸（ α -ヒドロキシステアリン酸）、2-ヒドロキシエイコサン酸（ α -ヒドロキシアラキドン酸）、2-ヒドロキシテトラエイコサン酸（セレブロン酸）、及び2-ヒドロキシテトラエイコセン酸（ α -ヒドロキシネルボン酸）、2-フェニル-2-ヒドロキシエタン酸（マンデル酸）、2, 2-ジフェニル-2-ヒドロキシエタン酸（ベンジル酸）、3-フェニル-2-ヒドロキシプロパン酸（フェニル乳酸）、2-フェニル-2-メチル-2-ヒドロキシエタン酸（アトロ乳酸）、2-（4'-ヒドロキシフェニル）-2-ヒドロキシエタン酸、2-（4'-クロロフェニル）-2-ヒドロキシエタン酸、2-（3'-ヒドロキシ-4'-メトキシフェニル）-2-ヒドロキシエタン酸、2-（4'-ヒドロキシ-3'-メトキシフェニル）-2-ヒドロキシエタン酸、3-（2'-ヒドロキシフェニル）-2-ヒドロキシプロパン酸、3-（4'-ヒドロキシフェニル）-2-ヒドロキシプロパン酸及び2-（3', 4'-ジヒドロキシフェニル）-2-ヒドロキシエタン酸、2, 3-ジヒドロキシプロパン酸（グリセリン酸）、2, 3, 4-トリヒドロキシブタン酸（異性体、エリスロン酸、スレオン酸）、2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシペンタン酸（異性体、リボン酸、アラビノン酸、キシロン酸、リキソニン酸）、2, 3, 4, 5, 6-ペンタヒドロキシヘキサン酸（異性体、アロン酸、アルトロン酸、グルコン酸、マンノン酸、グロン酸、イドン酸、ガラクトン酸、タロン酸）、2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロキシヘプタン酸（異性体、グルコヘプトン酸、ガラクトヘプトン酸等）、2-ヒドロキシプロパン-1, 3-ジオン酸（タルトロン酸）、2-ヒドロキシブタン-1, 4-ジオン酸（リンゴ酸）、2, 3-ジヒドロキシブタン-1, 4-ジオン酸（酒石酸）、2-ヒドロキシ-2-

カルボキシペンタン-1, 5-ジオン酸（クエン酸）、2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシヘキサン-1, 6-ジオン酸（異性体、糖酸、ムチン酸等）、並びにグルコノラクトン、ガラクトノラクトン、グルクロノラクトン、ガラクトツノラクトン、グロノラクトン、リボノラクトン、糖酸ラクトン、パントイルラクトン、グルコヘプトノラクトン、マンノノラクトン及びガラクトヘプトノラクトン、2-ケトエタン酸（グリオキシル酸）、2-ケトエタン酸メチル、2-ケトプロパン酸（ピルビン酸）、トリクロロ酢酸、アスコルビン酸、2-ケトプロパン酸メチル（ピルビン酸メチル）、2-ケトプロパン酸エチル（ピルビン酸エチル）、2-ケトプロパン酸プロピル（ピルビン酸プロピル）、2-フェニル-2-ケトエタン酸（ベンゾイルギ酸）、2-フェニル-2-ケトエタン酸メチル（ベンゾイルギ酸メチル）、2-フェニル-2-ケトエタン酸エチル（ベンゾイルギ酸エチル）、3-フェニル-2-ケトプロパン酸（フェニルピルビン酸）、3-フェニル-2-ケトプロパン酸メチル（フェニルピルビン酸メチル）、3-フェニル-2-ケトプロパン酸エチル（フェニルピルビン酸エチル）、2-ケトブタン酸、2-ケトペンタン酸、2-ケトヘキサン酸、2-ケトヘプタン酸、2-ケトオクタン酸、2-ケトドデカン酸及び2-ケトオクタン酸メチル、キナ酸、イソクエン酸、トロパ酸、トレトカン酸、3-クロロ乳酸、セレブロン酸、シトラマル酸、アガリシン酸、アロイリチン酸、パントイン酸、ラクトビオン酸、ヘキスロソニン酸及びこれらの塩からなる群より選択される一種以上の化合物である請求項2に記載のケミカルピーリング剤組成物。

【請求項4】 L-アスコルビン酸誘導体が、L-アスコルビン酸-2-リン酸またはその塩である請求項1ないし3のいずれかに記載のケミカルピーリング剤組成物。

【請求項5】 L-アスコルビン酸誘導体が下記一般式（I）

【化1】



で示されるL-アスコルビン酸化合物（式中、 R^1 はアスコルビン酸骨格の2位の炭素にエーテル結合又はエステル結合により結合しかつ生体内で水酸基に変換可能な基を示し、 $R^2 \sim R^4$ は同一でも相異なってもよく水酸基またはそれから誘導される基を示す。）又はその塩であり、その不純物としてシュウ酸含量が該L-アスコルビン酸誘導体含量の3.0%以下でありかつアスコルビン酸含量が0.3%以下である請求項1ないし4の

いずれかに記載のケミカルピーリング剤組成物。

【請求項6】 ケミカルピーリング剤を含有する第1剤を皮膚に塗布し、その前または後にＬ－アスコルビン酸誘導体を含有する第2剤を1回又は複数回塗布することを特徴とするケミカルピーリング方法。

【請求項7】 ケミカルピーリングの対象皮膚疾患が、小皺およびしみ、そばかす、肝斑、老人性色素斑などの各種色素沈着、座そう（にきび）、皮膚炎症、火傷、熱傷、創傷およびそれらの癒痕皮膚の皺とり、又は、しみとり、皮膚線；皺；腫物；しみ；小結節；色素沈着斑；萎縮；きめの粗い、ざらざらした乾燥した皮膚；堅く黄色がかった皮膚；光線により損傷した皮膚；弾性及び反発性の喪失；皮膚、毛髪又は爪板の薄化；潤滑及び艶の不足；毛髪又は爪の表面の凹凸；毛髪又は爪の脆性又は裂開；毛髪又は爪の質感又は弾性の喪失の1種以上からなる疾患である請求項1、2、3、4または5に記載のケミカルピーリング剤組成物。

【請求項8】 ケミカルピーリングの対象皮膚疾患が、小皺およびしみ、そばかす、肝斑、老人性色素斑などの各種色素沈着、座そう（にきび）、皮膚炎症、火傷、熱傷、創傷およびそれらの癒痕皮膚の皺とり、又は、しみとり、皮膚線；皺；腫物；しみ；小結節；色素沈着斑；萎縮；きめの粗い、ざらざらした乾燥した皮膚；堅く黄色がかった皮膚；光線により損傷した皮膚；弾性及び反発性の喪失；皮膚、毛髪又は爪板の薄化；潤滑及び艶の不足；毛髪又は爪の表面の凹凸；毛髪又は爪の脆性又は裂開；毛髪又は爪の質感又は弾性の喪失の1種以上からなる疾患である請求項6に記載のケミカルピーリング方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、皮膚の小皺、雀斑（そばかす）、肝斑、老人性色素斑などの各種色素沈着、座そう（にきび）、座そう痕、皮膚炎症、火傷、熱傷、創傷およびそれらの癒痕の治療、消去に対して効果のあるケミカルピーリング剤組成物及びケミカルピーリング方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】最近、小皺およびしみ、そばかす、肝斑、老人性色素斑などの各種色素沈着、座そう（にきび）、皮膚炎症、火傷、熱傷、創傷およびそれらの癒痕皮膚の皺とり又はしみとりに効果がある、例えば、グリコール酸、トリクロロ酢酸（ＴＣＡ）、フェノール、α－ハイドロキシ酸（ＡＨＡ）のようなケミカルピーリング剤を使用したケミカルピーリング剤又はケミカルピーリング法が盛んに使用されてきている。欧米では皺やしみの除去が医学的治療方法の一つとして考えられ、トリクロロ酢酸（ＴＣＡ）、フェノール、グリコール酸、α－ハイドロキシ酸（ＡＨＡ）などのピーリング剤を、様々な濃度の水溶液として適当な時間皮膚に塗り、化学的

なやけど（腐蝕）をつくることによって治療する方法が、欧米の皮膚科、形成外科、美容外科で一般的に行なわれている。また、例えばハイドロキノンのような薬剤を美白剤として皮膚に塗り、皮膚のメラニン色素を減らすことも行われている。このように、ケミカルピーリング剤とは、皺又はしみのある皮膚の患部に作用して該部分の皮膚を腐蝕し、その後に正常な細胞を再生させるものであり、美白剤とは薬理作用によって皮膚のメラニン色素の産生を抑制したり、減じたりするものである。しかし、上述のピーリング剤水溶液を皮膚に塗布する従来の方法では、ある濃度のピーリング剤を皮膚に塗布したり、数秒から数分作用させた後に洗い流すまでの間に、液状のピーリング剤が皮膚を腐蝕する深さを制御調節することは極めて困難であり、ケミカルピーリング剤により赤疹、癒痕、色素沈着、色素脱失等の一時的あるいは長期間の炎症や副作用が発生するケースが認められていた。従来の方法によって、ピーリング剤が皮膚に深く浸透し炎症を起こすことなく、赤疹、癒痕や色素沈着、色素脱失を来たすことがないように、患部の皮膚に対してケミカルピーリング剤を作用させることは困難であった。特に日本人を含む、アジア人やアフリカ人の肌は、白人に比べて、傷が残りやすく、色素沈着や色素脱失をきたしやすいため、需要は多いにもかかわらず、ケミカルピーリングには不向きと考えられており、従来はほとんど行われていないのが現状であった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、かかる状況に鑑みてなされたものであり、ピーリング剤が皮膚に深く浸透し炎症を起こすことなく、赤疹、癒痕や色素沈着、色素脱失を来たすことがないように、患部の皮膚に対してケミカルピーリング剤を作用させるケミカルピーリング剤組成物及びケミカルピーリング方法を提供するものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、ケミカルピーリング剤組成物又はそのケミカルピーリング方法が皮膚に刺激や炎症を起こすことなく効果を発揮できるように種々検討した結果、ピーリング剤とともに又はピーリング剤を使用する前後にＬ－アスコルビン酸誘導体を含有した薬剤を塗布することによりこの問題を解決できることを見出し本発明を完成させるに至った。ケミカルピーリング剤にＬ－アスコルビン酸誘導体を混入し、処方するか又はケミカルピーリングの前後にＬ－アスコルビン酸誘導体を含有した外用剤を使用するとケミカルピーリングで問題となっていた刺激を劇的に軽減することができた。単なるＬ－アスコルビン酸の場合はpHが低いと刺激がより増幅される場合があり、又そのＬ－アスコルビン酸ナトリウムなどの塩類を使用する場合も製剤中の安定性が十分とは言えず、継続的な保存及び使用を改善する必要がある。

【0005】すなわち本発明は次の事項に関する。

(1) ケミカルピーリング剤とL-アスコルビン酸誘導体とを含有することを特徴とするケミカルピーリング剤組成物。

(2) ケミカルピーリング剤が、2-ヒドロキシカルボン酸化合物またはその誘導体であることを特徴とする上記(1)に記載のケミカルピーリング剤組成物。

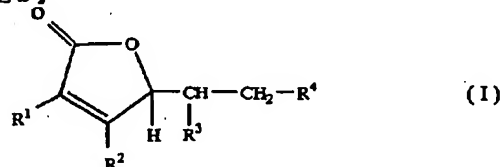
(3) 2-ヒドロキシカルボン酸化合物またはその誘導体が、2-ヒドロキシエタン酸(グリコール酸)、2-ヒドロキシプロパン酸(乳酸)、2-メチル-2-ヒドロキシプロパン酸(メチル乳酸)、2-ヒドロキシブタン酸、2-ヒドロキシペンタン酸、2-ヒドロキシヘキサン酸、2-ヒドロキシヘプタン酸、2-ヒドロキシオクタン酸、2-ヒドロキシノナン酸、2-ヒドロキシデカン酸、2-ヒドロキシウンデカン酸、2-ヒドロキシドデカン酸(α -ヒドロキシラウリン酸)、2-ヒドロキシテトラデカン酸(α -ヒドロキシミリスチン酸)、2-ヒドロキシヘキサデカン酸(α -ヒドロキシパルミチン酸)、2-ヒドロキシオクタデカン酸(α -ヒドロキシステアリン酸)、2-ヒドロキシエイコサン酸(α -ヒドロキシアラキドン酸)、2-ヒドロキシテトラエイコサン酸(セレブロン酸)、及び2-ヒドロキシテトラエイコセン酸(α -ヒドロキシネルボン酸)、2-フェニル-2-ヒドロキシエタン酸(マンデル酸)、2,2-ジフェニル-2-ヒドロキシエタン酸(ベンジル酸)、3-フェニル-2-ヒドロキシプロパン酸(フェニル乳酸)、2-フェニル-2-メチル-2-ヒドロキシエタン酸(アトロ乳酸)、2-(4'-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエタン酸、2-(4'-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエタン酸、2-(3'-ヒドロキシ-4'-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシエタン酸、2-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシエタン酸、3-(2'-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシプロパン酸、3-(4'-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシプロパン酸及び2-(3',4'-ジヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエタン酸、2,3-ジヒドロキシプロパン酸(グリセリン酸)、2,3,4-トリヒドロキシブタン酸(異性体、エリスロン酸、スレオン酸)、2,3,4,5-テトラヒドロキシペンタン酸(異性体、リボン酸、アラビノン酸、キシロン酸、リキソン酸)、2,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキサン酸(異性体、アロン酸、アルトロン酸、グルコン酸、マンノン酸、グロン酸、イドン酸、ガラクトン酸、タロン酸)、2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロキシヘプタン酸(異性体、グルコヘプトン酸、ガラクトヘプトン酸等)、2-ヒドロキシプロパン-1,3-ジオン酸(タルトロン酸)、2-ヒドロキシブタン-1,4-ジオン酸(リンゴ酸)、2,3-ジヒドロキシブタン-1,4-ジオン酸(酒石酸)、2-ヒドロキシ-2-カルボキ

シペンタン-1,5-ジオン酸(クエン酸)、2,3,4,5-テトラヒドロキシヘキサン-1,6-ジオン酸(異性体、糖酸、ムチン酸等)、並びにグルコノラクトン、ガラクトノラクトン、グルクロノラクトン、ガラクトツノラクトン、グロノラクトン、リボノラクトン、糖酸ラクトン、パントイルラクトン、グルコヘプトノラクトン、マンノノラクトン及びガラクトヘプトノラクトン、2-ケトエタン酸(グリオキシル酸)、2-ケトエタン酸メチル、2-ケトプロパン酸(ビルビン酸)、トリクロロ酢酸、アスコルビン酸、2-ケトプロパン酸メチル(ビルビン酸メチル)、2-ケトプロパン酸エチル(ビルビン酸エチル)、2-ケトプロパン酸プロピル(ビルビン酸プロピル)、2-フェニル-2-ケトエタン酸(ベンゾイルギ酸)、2-フェニル-2-ケトエタン酸メチル(ベンゾイルギ酸メチル)、2-フェニル-2-ケトエタン酸エチル(ベンゾイルギ酸エチル)、3-フェニル-2-ケトプロパン酸(フェニルビルビン酸)、3-フェニル-2-ケトプロパン酸メチル(フェニルビルビン酸メチル)、3-フェニル-2-ケトプロパン酸エチル(フェニルビルビン酸エチル)、2-ケトブタン酸、2-ケトペンタン酸、2-ケトヘキサン酸、2-ケトヘプタン酸、2-ケトオクタン酸、2-ケトドデカン酸及び2-ケトオクタン酸メチル、キナ酸、イソクエン酸、トロバ酸、トレトカン酸、3-クロロ乳酸、セレブロン酸、シトラマル酸、アガリシン酸、アロイリチン酸、パントイン酸、ラクトビオン酸、ヘキスロソソ酸及びこれらの塩からなる群より選択される一種以上の化合物である上記(2)に記載のケミカルピーリング剤組成物。

【0006】(4) L-アスコルビン酸誘導体が、L-アスコルビン酸-2-リン酸またはその塩である上記(1)ないし(3)のいずれかに記載のケミカルピーリング剤組成物。

(5) L-アスコルビン酸誘導体が下記一般式(I)

【化2】



で示されるL-アスコルビン酸化合物(式中、R¹はアスコルビン酸骨格の2位の炭素にエーテル結合又はエステル結合により結合しかつ生体内で水酸基に変換可能な基を示し、R²~R⁴は同一でも相異なっているとしてもよく、水酸基またはそれから誘導される基を示す。)又はその塩であり、その不純物としてシュウ酸含量が該L-アスコルビン酸誘導体含量の3.0%以下でありかつアスコルビン酸含量が0.3%以下である上記(1)ないし(4)のいずれかに記載のケミカルピーリング剤組成

物。

【0007】(6) ケミカルピーリング剤を含有する第1剤を皮膚に塗布し、その前または後にL-アスコルビン酸誘導体を含有する第2剤を1回又は複数回塗布することを特徴とするケミカルピーリング方法。

(7) ケミカルピーリングの対象皮膚疾患が、小皺およびしみ、そばかす、肝斑、老人性色素斑などの各種色素沈着、座そう（にきび）、皮膚炎症、火傷、熱傷、創傷およびそれらの癒痕皮膚の皴とり、又は、しみとり、皮膚線；皴；腫物；しみ；小結節；色素沈着斑；萎縮；きめの粗い、ざらざらした乾燥した皮膚；堅く黄色がかった皮膚；光線により損傷した皮膚；弾性及び反発性の喪失；皮膚、毛髪又は爪板の薄化；潤滑及び艶の不足；毛髪又は爪の表面の凹凸；毛髪又は爪の脆性又は裂開；毛髪又は爪の質感又は弾性の喪失の1種以上からなる疾患である上記(1)、(2)、(3)、(4)または

(5)に記載のケミカルピーリング剤組成物。

【0008】(8) ケミカルピーリングの対象皮膚疾患が、小皺およびしみ、そばかす、肝斑、老人性色素斑などの各種色素沈着、座そう（にきび）、皮膚炎症、火傷、熱傷、創傷およびそれらの癒痕皮膚の皴とり、又は、しみとり、皮膚線；皴；腫物；しみ；小結節；色素沈着斑；萎縮；きめの粗い、ざらざらした乾燥した皮膚；堅く黄色がかった皮膚；光線により損傷した皮膚；弾性及び反発性の喪失；皮膚、毛髪又は爪板の薄化；潤滑及び艶の不足；毛髪又は爪の表面の凹凸；毛髪又は爪の脆性又は裂開；毛髪又は爪の質感又は弾性の喪失の1種以上からなる疾患である上記(6)に記載のケミカルピーリング方法。

【0009】

【発明の実施の形態】次に本発明について更に詳細に述べる。本発明は、ケミカルピーリング剤とL-アスコルビン酸誘導体を混入したケミカルピーリング剤組成物を提供し、又、ケミカルピーリング剤を含有する第1剤を皮膚に塗布しその前後にL-アスコルビン酸誘導体を含有する第2剤を単回又は複数回塗布することを特徴とする皮膚に対する刺激を軽減するケミカルピーリング方法である。本発明のケミカルピーリング剤の成分、又はケミカルピーリング方法における第1剤に含有されるケミカルピーリング成分は、従来より使用されているものでよく、例えば、グリコール酸、 α -ヒドロキシ酸(AHA)、トリクロロ酢酸(TCA)、フェノール等を挙げることが出来る。本発明のケミカルピーリング剤の成分又はケミカルピーリング方法における第1剤に含有されるケミカルピーリング成分としては、例えば以下に示すような2-ヒドロキシカルボン酸化合物またはその誘導体が好ましく用いられる。2-ヒドロキシカルボン酸化合物またはその誘導体としては、例えば2-ヒドロキシエタン酸(グリコール酸)、2-ヒドロキシプロパン酸(乳酸)、2-メチル-2-ヒドロキシプロパン酸(メ

チル乳酸)、2-ヒドロキシブタン酸、2-ヒドロキシペンタン酸、2-ヒドロキシヘキサン酸、2-ヒドロキシヘプタン酸、2-ヒドロキシオクタン酸、2-ヒドロキシノナン酸、2-ヒドロキシデカン酸、2-ヒドロキシウンデカン酸、2-ヒドロキシドデカン酸(α -ヒドロキシラウリン酸)、2-ヒドロキシテトラデカン酸(α -ヒドロキシミリスチン酸)、2-ヒドロキシヘキサデカン酸(α -ヒドロキシパルミチン酸)、2-ヒドロキシオクタデカン酸(α -ヒドロキシステアリン酸)、2-ヒドロキシエイコサン酸(α -ヒドロキシアラキドン酸)、2-ヒドロキシテトラエイコサン酸(セレブロン酸)、及び2-ヒドロキシテトラエイコセン酸(α -ヒドロキシネルボン酸)、2-フェニル-2-ヒドロキシエタン酸(マンデル酸)、2, 2-ジフェニル-2-ヒドロキシエタン酸(ベンジル酸)、3-フェニル-2-ヒドロキシプロパン酸(フェニル乳酸)、2-フェニル-2-メチル-2-ヒドロキシエタン酸(アトロ乳酸)、2-(4'-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエタン酸、2-(4'-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエタン酸、2-(3'-ヒドロキシ-4'-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシエタン酸、2-(4'-ヒドロキシ-3'-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシエタン酸、3-(2'-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシプロパン酸、3-(4'-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシプロパン酸及び2-(3', 4'-ジヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエタン酸、2, 3-ジヒドロキシプロパン酸(グリセリン酸)、2, 3, 4-トリヒドロキシブタン酸(異性体、エリスロン酸、スレオン酸)、2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシペンタン酸(異性体、リボン酸、アラビノン酸、キシロン酸、リキソン酸)、2, 3, 4, 5, 6-ペンタヒドロキシヘキサン酸(異性体、アロン酸、アルトロン酸、グルコン酸、マンノン酸、グロン酸、イドン酸、ガラクトン酸、タロン酸)、2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロキシヘプタン酸(異性体、グルコヘプトン酸、ガラクトヘプトン酸等)、2-ヒドロキシプロパン-1, 3-ジオン酸(タルトロン酸)、2-ヒドロキシブタン-1, 4-ジオン酸(リンゴ酸)、2, 3-ジヒドロキシブタン-1, 4-ジオン酸(酒石酸)、2-ヒドロキシ-2-カルボキシペンタン-1, 5-ジオン酸(クエン酸)、2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシヘキサン-1, 6-ジオン酸(異性体、糖酸、ムチン酸等)、並びにグルコノラクトン、ガラクトノラクトン、グルクロノラクトン、ガラクトノラクトン、グロノラクトン、リボノラクトン、糖酸ラクトン、パントイルラクトン、グルコヘプトノラクトン、マンノノラクトン及びガラクトヘプトノラクトン、2-ケトエタン酸(グリオキシル酸)、2-ケトエタン酸メチル、2-ケトプロパン酸(ピルビン酸)、2-ケトプロパン酸メチル(ピルビン酸メチル)、2-ケトプロパン酸エチル

(ビルビン酸エチル)、2-ケトプロパン酸プロピル(ビルビン酸プロピル)、2-フェニル-2-ケトエタン酸(ベンゾイルギ酸)、2-フェニル-2-ケトエタン酸メチル(ベンゾイルギ酸メチル)、2-フェニル-2-ケトエタン酸エチル(ベンゾイルギ酸エチル)、3-フェニル-2-ケトプロパン酸(フェニルビルビン酸)、3-フェニル-2-ケトプロパン酸メチル(フェニルビルビン酸メチル)、3-フェニル-2-ケトプロパン酸エチル(フェニルビルビン酸エチル)、2-ケトブタン酸、2-ケトペンタン酸、2-ケトヘキサン酸、2-ケトヘプタン酸、2-ケトオクタン酸、2-ケトドデカン酸及び2-ケトオクタン酸メチル、キナ酸、イソクエン酸、トロバ酸、トレトカン酸、3-クロロ乳酸、セレブロン酸、シトラマル酸、アガリシン酸、アロイリチン酸、パントイン酸、ラクトビオン酸、ヘキスロソソ酸又はこれらの有機塩基もしくは無機アルカリとの塩形態で存在することを特徴とする一種以上の単体又は混合物である。

【0010】本発明のケミカルピーリング剤及びケミカルピーリング方法における第2剤に使用できるL-アスコルビン酸誘導体としては、上記(1)式の化合物(式中、 R^1 はアスコルビン酸骨格の2位の炭素にエーテル結合またはエステル結合により結合し、かつ生体内で水酸基に変換可能な基を示し、 $R^2 \sim R^4$ は同一でも異なってもよく、水酸基またはそれから誘導される基を示す。)またはその塩である。上記 R^1 において、エーテル結合には好ましくはアセタール基またはケタール基のC-O-C結合を含み、エステル結合にはリン酸基の無機酸とのエステル結合及び脂肪族もしくは芳香族有機酸とのエステル結合を含む。好ましくはモノリン酸基、ピロリン酸基、トリリン酸基、ポリリン酸基、グリコシル基などが例示される。 $R^2 \sim R^4$ は、水酸基または水酸基から誘導されるようなリン酸基、グリコシル基、アシルオキシ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、置換されてもよいフェノキシ基等が挙げられる。 R^2 は好ましくは水酸基である。 R^3 または R^4 は水酸基またはアシルオキシ基(長鎖アルキルカルボニルオキシ基)である。 R^3 及び R^4 が共に水酸基である場合、あるいは R^3 または R^4 の一方が水酸基であって他方が脂肪酸から誘導されるアシルオキシ基である場合が好ましい。

【0011】本発明に使用できるアスコルビン酸誘導体は、L-アスコルビン酸-2-リン酸化合物、L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-脂肪酸化合物、L-アスコルビン酸-2-配糖体化合物、並びにそれらL-アスコルビン酸誘導体が塩である化合物である。L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-脂肪酸またはその塩化合物においては、(1)式中の R^4 が炭素数10~22の脂肪酸である。具体的には、L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-ラウリン酸、L-アスコルビン酸-2-リ

ン酸-6-ミリスチン酸、L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-パルミチン酸、L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-ステアリン酸、L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-オレイン酸、L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-リノール酸、L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-リノレン酸、L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-アラキドン酸など、さらにL-アスコルビン酸-2-リン酸-5, 6-O-ベンジリデン、L-アスコルビン酸-2-リン酸-5, 6-O-ベンジリデン誘導体などを挙げることができる。

【0012】本発明において用いられるL-アスコルビン酸誘導体の2位のリン酸基については、モノリン酸基が好ましい。本発明において用いられるL-アスコルビン酸-2-配糖体としては、好ましくは、L-アスコルビン酸-2-グルコシド(2-O- α -D-グルコピラノシル-L-アスコルビン酸)等の2位のグルコース配糖体が挙げられる。またL-アスコルビン酸誘導体として使用できる6-アルキルカルボニルオキシ-L-アスコルビン酸-2-グルコシドとしては、具体的には6-ドデカノイルオキシ-L-アスコルビン酸-2-グルコシド、6-オクタノイルオキシ-L-アスコルビン酸-2-グルコシド、6-テトラデカノイルオキシ-L-アスコルビン酸-2-グルコシド、6-パルミトイルオキシ-L-アスコルビン酸-2-グルコシド、6-(シス-9-オクタデセノイルオキシ-L-アスコルビン酸-2-グルコシド、6-リノールイルオキシ-L-アスコルビン酸-2-グルコシド、6-リノレニルオキシ-L-アスコルビン酸-2-グルコシド、6-アラキドニルオキシ-L-アスコルビン酸-2-グルコシド、さらには5, 6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸-2-グルコシド等が例示される。

【0013】L-アスコルビン酸誘導体において塩としては、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム、バリウム、アルミニウム、鉄、亜鉛、ビスマス、有機アミン類、これらの少なくとも一つとの塩である化合物、さらにL-アスコルビン酸誘導体が水分又は結晶水付加物である上記の化合物であってもよい。

【0014】本発明に使用できるL-アスコルビン酸誘導体のうち効果が優れ好ましい具体例としては、L-アスコルビン酸-2-モノリン酸エステル及びそれらのマグネシウム、ナトリウム、亜鉛、カリウム塩類及びL-アスコルビン酸-2-グルコシドが挙げられるが、特にL-アスコルビン酸-2-モノリン酸マグネシウム及びナトリウム、カリウム塩等がよい。中でも特に、L-アスコルビン酸-2-モノリン酸ナトリウム塩が好ましく用いられる。L-アスコルビン酸-2-モノリン酸のマグネシウム塩及びカルシウム塩は、効果はあるがその効果はナトリウム塩よりも劣る。これは皮膚吸収性がナトリウム塩よりも劣るためと考えられる。

【0015】本発明において使用されるL-アスコルビン酸誘導体には、通常その不純物としてアスコルビン酸の分解物であるシュウ酸及び未反応のアスコルビン酸が含有されるが、シュウ酸は細胞毒性、皮膚刺激性が強く、またアスコルビン酸も強い酸性を示すため皮膚に対して炎症や刺激を誘発する傾向が強い。特に何らかの炎症が皮膚に発生している場合、過敏症肌の場合はその刺激が問題となりアスコルビン酸誘導体の効果を相殺してしまうことがわかった。特にシュウ酸含量が1%を超えるL-アスコルビン酸誘導体を3%を超える濃度で皮膚に塗布すると、敏感肌体質の肌では、スティンギング、刺激感、肌荒れ、赤疹等の副作用が現れることが判明した。これらの副作用はシュウ酸含量とともに未反応のL-アスコルビン酸含量が多い粗製アスコルビン酸誘導体製品でもみられた。これはL-アスコルビン酸が、酸化分解されデヒドロアスコルビン酸を介して一部がシュウ酸に経時的に変換されるためであることが予想される。

【0016】そこで、本発明では有効成分であるL-アスコルビン酸誘導体中の不純物として含有されるシュウ酸含量がL-アスコルビン酸誘導体に対して3.0%以下であり、未反応のアスコルビン酸含量が0.3%以下である高純度のL-アスコルビン酸誘導体を使用することによりこの問題を解決できることを見出した。即ち、本発明で使用されるL-アスコルビン酸誘導体に含有される不純物としてシュウ酸含量が3.0%以下及び不純物としてアスコルビン酸含量が0.3%以下であることが望ましい。

【0017】本発明においては、高皮膚浸透性及びアスコルビン酸活性を有し、持続安定型のL-アスコルビン酸誘導体を使用する事が好ましい。この活性・持続型L-アスコルビン酸誘導体とは以下の(a)及び(b)の試験結果が両方とも+であるL-アスコルビン酸誘導体をいう。

(a) 皮膚浸透性及びアスコルビン酸活性試験：以下の実験で皮膚に吸収されるものを+、されないものを-と評価する。ヘアレスマウス4~5週令の背中皮膚を真皮付きで剥離しH型横型拡散セルに該ヘアレスマウスの背中から剥離した皮膚を装着する。次にレシーバー側セルにダルベッコPBS(-) 2mlを入れドナー側セルに被験物質2mlを入れる。これを37℃でインキュベートし30~120分後にドナー側セルから200μlサンプリングしダルベッコPBS(-) 200μlを補充する。サンプリングした溶液のアスコルビン酸量を実施例に記載のHPLC法により分析し皮膚を透過したアスコルビン酸が検出確認された場合は+、アスコルビン酸が検出確認されなかった場合は-とした。痕跡程度のピークが認められたものは±とした。

【0018】(b) 活性持続性試験：以下の実験で安定性が持続するものを+、しないものを-と評価する。アスコルビン酸誘導体を水中に0.5%溶解させ(油性

の物質は界面活性剤Tween 80(商標)を2%添加して常法で乳化分散させる)温度摂氏40度で1ヶ月間保存したとき誘導体の残存量をHPLCで測定しその残存率が90%以上のものを+、90%未満のものを-とした。

【0019】本発明におけるケミカルピーリング成分の濃度は、0.1~80重量%であればよく、好ましくは0.1~10重量%の範囲で含有することができる。本発明のL-アスコルビン酸誘導体の濃度は、0.1~20重量%、好ましくは1~10重量%の範囲で含有することができる。本発明のケミカルピーリング剤組成物は、通常pH2~6に調整し、専門医師の管理下で毎日1~3回患部全体に均一に塗布され、疾患が改善されるまでの間、1週間から数ヶ月に渡り塗布する。酸性が強い場合は、塗布後数分経過した後に洗浄することもできる。何らかの刺激がでた場合又は疾患が改善された場合には使用を中止する。

【0020】本発明のケミカルピーリング方法は、pHが約2~4に調整された第1剤が専門医師により通常患部全体に均一に塗布される。第1剤塗布後、特に限定されないが通常3~15分間放置され皮膚に薬剤を浸透させる。この間ピーリング処置部位を送風機や適当な冷媒で冷却しても良い。その後ケミカルピーリング剤組成物を塗布した部位を水洗又は石鹼か適当な界面活性剤を使用して完全に洗浄する。またピーリング剤組成物をアルカリ剤で中和することもできる。本発明のケミカルピーリング方法における第2剤の塗布は、第1剤の塗布前に塗布することもできるが、通常はケミカルピーリング剤塗布後の洗浄後に同じ場所に塗布される。その後の第2剤の塗布は、疾患が改善されるまでの間、ピーリング後1週間から数ヶ月に渡り毎日塗布する事ができる。何らかの刺激がでた場合又は疾患が改善された場合には使用を中止する。第2剤は第1剤が塗布される前に塗布することもでき、第1剤を塗布した後中和、洗浄後ただちに塗布することもできる。

【0021】また、本発明においてはL-アスコルビン酸誘導体以外の以下の成分を、ケミカルピーリング剤組成物又はケミカルピーリング方法における第2剤の中に0.001~10mol/L含有することができる。例えばヒドロキノン、甘草エキス、コウジ酸、胎盤エキス、アルブチン、SSアルブチン、ソウハクヒ、エラグ酸、カミツレエキス等製剤などのホワイトニング効果のある薬剤、その他カテコール及びその誘導体、ソバカス膏、レチノイド製剤、SH製剤等を含有させることができる。

【0022】また、本発明のケミカルピーリング剤組成物又はケミカルピーリング方法における第1剤、第2剤の中には抗炎症成分または消炎成分0.001~10mol/Lを併用することもできる。ピーリング時及びピーリング後の皮膚に対する消炎効果が促進されるので

これら既存の抗炎症成分または消炎成分を本発明に配合することができる。本発明に添加できる抗炎症または消炎成分としてはサリチル酸誘導体型消炎剤、ピラゾン誘導体型消炎剤、アニリン誘導体型消炎剤、ピラゾリジンジオン誘導体系消炎剤、インドール酢酸誘導体系消炎剤、アントラニール酸誘導体系消炎剤、フェニル酢酸誘導体系消炎剤、塩基性抗炎症薬、鎮けい剤、抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤、抗炎症薬剤、ステロイド剤等が挙げられるが特にこれらに限定されない。

【0023】さらにケミカルピーリング剤組成物又はケミカルピーリング方法における第1剤、第2剤の中に、その他の外用剤に通常併用される殺菌剤やキレート剤、植物抽出成分及びその他の成分を添加することができる。本発明に添加できるその他の成分としては、イソプロピルメチルフェノール、イオウ、グリチルリチン酸ジカリウム、レゾルシン、パラベン、トレチノイン、クリンダマイシン、エリスロマイシン、ベンゾイルパーオキシド、アゼライク酸、トリクロンサン（イルガサン-D P 300）、グリチルリチン酸又はそのナトリウムやカリウム塩等の他の塩、トリエタノールアミン、ヒノキ抽出物、ヒノキチオール、エデト酸塩、プロピレングリコール、シソ抽出物、ローズマリー抽出物、薔薇抽出物、カミツレ抽出物、メリッサ抽出物、セージ抽出物、カンゾウ抽出物、ホホバ抽出物、N-アシル-L-グルタミン酸又はそのナトリウム等の他の塩、セタノール、ムクロジエキス、植物性スクワラン等のスクワラン等が挙げられる。

【0024】本発明のケミカルピーリング剤組成物又はケミカルピーリング方法における第1剤、第2剤の中には、「化粧品原料基準」「化粧品原料基準外成分規格」（1993追補、薬事日報社発行）等の化粧品添加物規格書等に記載された添加物を通常の目的で添加することができる。また、「日本薬局方」（第13改正）廣川書店（1996）、「医療薬、日本医薬品集（1997年10月版）」日本医薬情報センター編（薬業時報社）、「一般薬、日本医薬品集（1998-99）」日本医薬情報センター編（薬業時報社）等の医薬品原料規格書等に記載された医薬品原料を通常の目的で添加することができる。

【0025】本発明のケミカルピーリング剤組成物又はケミカルピーリング方法における第1剤、第2剤の中に併用できる成分として、「日本薬局方」（第13改正）廣川書店（1996）、「医療薬、日本医薬品集（1997年10月版）」日本医薬情報センター編（薬業時報社）、「一般薬、日本医薬品集（1998-99）」日本医薬情報センター編（薬業時報社）等の医薬品原料規格書等に記載された医薬品原料のうち、特に以下の外用薬として登録された成分を併用することもできる。

【0026】その具体例としてはアクリノール、アルキルポリアミノエチルグリシン、イソプロパノール、エタ

ノール、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩酸加フェノール、オキシドール、過マンガン酸カリウム、グルコン酸クロルヘキシジン、クレゾール石鹼、次亜塩素酸Na、チオ硫酸Na、グラニオール、変性アルコール、チメロサール、フェノール、プロノポール、ポビドンヨード、ホルマリン、マーキュロクロム、ヨウ素、ヨードチンキ、ヨードホルム、レゾルシン、アルミニウムクロロヒドロキシアラントイネート、酸化亜鉛、白色ワセリン、豚皮、エリスロマイシン、塩酸オキシテトラサイクリン、塩酸シプロヘプタジン、硫酸ポリミキシンB、塩酸グラミシジンS、硫酸ストレプトマイシン、塩酸テトラサイクリン、塩酸デメチルクロルテトラサイクリン、グラマイコーチゾン、クロマイ-P、クロラムフェニコール、スルファジアジン、スルファジアジン銀、スルフィソミジン、テトラサイクリン、ナジフロキサシン、パシトラシン硫酸フラジオマイシン、フシジン酸ナトリウム、硫酸カナマイシン、硫酸ゲンタマイシン、硫酸コリスチン、硫酸フラジオマイシン、硫酸フラジオマイシン、硫酸フラジオマイシントリブシン、硫酸ポリミキシンB、アクリノールチンク油、アズレン、アミノ安息香酸エチル、アムシノニド、アルミニウムクロロヒドロキシアラントイネート、アンモニア水、インドメタシン、ウフェナマート、エキザルベ、塩酸イソチベンジル、塩酸オキシテトラサイクリンヒドロコルチゾン、塩酸テトラサイクリン酢酸ヒドロコルチゾン、オイリッチ、外用消炎鎮痛配合剤、カラミン、カルバゾクロム、塩酸アルキルポリアミノエチルグリシン、カンフル、吉草酸酢酸ブレドニゾロン、吉草酸ジフルコルトロン、吉草酸デキサメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン硫酸ゲンタマイシン、強力レスタミンコーチゾン、グリチルレチン酸、クロタミトン、ケトプロフェン、ケナコルト-A、ケナコルト-AG、酢酸ジフロラゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸鉛、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸メチルブレドニゾロン、サリチル酸メチル、塩化亜鉛、紫雲膏、ジフェンヒドラミン、ジフルブレドナート、ジプロピオン酸ベタメタゾン、次没食子酸ビスマス、水酸化カルシウム、スプロフェン、セイヨウトチノキ種子エキス脱脂大豆乾留ター、脱脂大豆乾留タージフェンヒドラミン、タンニン酸、デキサメタゾン、デキサメタゾン脱脂大豆乾留ター、トウガラシチンキ、トコフェロール、ビタミンA油、トリアムシノロンアセトニド、ハルシノニド、ビタミンA、ヒドロコルチゾンクロタミトン、ビバル酸フメタゾン、ピリドレチン、ピロキシカム、フェノール亜鉛華リニメント、フェルピナク、ブデソニド、ブフェキサマク、フランカルボン酸モメタゾン、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、フルドロキシコルチド、フルルビプロフェン、ブレドニゾロン、プロピオン酸アルクロメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、プロピオン酸デキサメタゾン、プロピオン酸デプロドン、プロピオン酸ベクロメ

タゾン、ベタメタゾン、ヘパリン類似物質、ベンダザック、モビラート、ラウリル硫酸ジフェニヒドラミン、酪酸クロベタゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、硫酸アルミニウムカリウム、硫酸フラジオマイシン、吉草酸ベタメタゾン、硫酸フラジオマイシンフルオシロンアセトニド、硫酸フラジオマイシンブレドニゾロン、イオウ、ウンデシレン酸、ウンデシレン酸亜鉛、ウンデシレン酸サリチル酸、塩酸アモロルフィン、塩酸クロコナゾール、塩酸テルピナフィン、塩酸ネチコナゾール、塩酸ブテナフィン、クロトリマゾール、ケトコナゾール、サリチル酸シクロピロクスオラミン、シッカニン、硝酸イソコナゾール、硝酸エコナゾール、硝酸オキシコナゾール、硝酸スルコナゾール、水銀軟膏、チオコナゾール、トリコマイシン、トリシクラート、トルナフタート、トルナフタート塩酸クロルヘキシジン、ナイスダチン、パリオチン、ビホナゾール、フェニルヨードウンデシノエート、ミコナゾール、モクタール、ラノコナゾール、イオウカンフル、カリ石鹸、カンタリス、グリセリンカリ、酢酸、サリチル酸、硝酸銀、尿素、塩酸カルプロニウム、アルプロスタジル、ジアフェニルスルホン、精製白糖ボンビドンヨード、タカルシトール、トレチノイントコフェリル、ブクラデシンナトリウム、ヘパリンナトリウム、メトキサレン、メラジニン、幼牛血液抽出物、ヨウ素、イソプロフェンピコナールなどが挙げられる。

【0027】本発明のケミカルピーリング剤組成物の形態は任意であり、医薬品、医薬部外品、化粧品、トイレタリー製品等に広く用いることができる。例えば、外用剤、噴霧剤、湿布剤、塗布剤、絆創膏、テープ、油性軟膏剤、水性軟膏剤、軟膏剤、パップ剤、硬膏剤、リニメント剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤、丸剤、タブレット剤、クリーム、美容液、ローション、乳液、化粧水、パック、ゲル剤、プラスター、スプレー剤等として用いることができる。

【0028】本発明のケミカルピーリング剤組成物には、上記必須成分の他に、調製するべき剤において通常配合される原料、例えば、界面活性剤、油分、アルコール類、保湿剤、増粘剤、賦形剤、防腐剤、酸化防止剤、キレート剤、pH調整剤、芳香剤、着色剤、紫外線吸収・散乱剤、アミノ酸類、水等を配合することができる。

【0029】上記配合剤については、調整するべき剤において通常配合される材料であれば特に限定はない。具体的には、界面活性剤としては、親油型グリセリンモノステアレート、自己乳化型グリセリンモノステアレート、ポリグリセリンモノステアレート、ソルビタンモノオレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレン化ステ

チレン化蜜ロウ、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等のノニオン界面活性剤、ステアリルリン酸ナトリウム、パルミチン酸カリウム、セチル硫酸ナトリウム、ラウリルリン酸ナトリウム、パルミチン酸トリエタノールアミン、ポリオキシエチレンラウリルリン酸ナトリウム、N-アシルグルタミン酸ナトリウム等のアニオン界面活性剤、塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム等のカチオン界面活性剤、塩化アルキルアミノエチルグリシン液、レシチン等の両性界面活性剤等を例示することができる。

【0030】油分としては、ヒマシ油、オリーブ油、カカオ油、椿油、ヤシ油、木ロウ、ホホバ油、グレープシード油、アボガド油等の植物油脂類、ミンク油、卵黄油等の動物油脂類、蜜ロウ、鯨ロウ、ラノリン、カルナバロウ、キャンデリラロウ等のロウ類、流動パラフィン、スクワラン、マイクロクリスタリンワックス、セレンシワックス、パラフィンワックス、ワセリン等の炭化水素類、ラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、イソステアリン酸、ペヘニン酸等の天然および合成脂肪酸類、セタノール、ステアリルアルコール、ヘキシルデカノール、オクチルドデカノール、ラウリルアルコール等の天然および合成高級アルコール類、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、アジピン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、オレイン酸オクチルドデシル、コレステロールオレート等のエステル類等を例示することができる。

【0031】保湿剤としては、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ソルビトール、ポリグリセリン、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール等の多価アルコール類、アミノ酸、乳酸ナトリウム等のNMF成分、ヒアルロン酸、コラーゲン、ムコ多糖類、コンドロイチン硫酸等の水溶性高分子物質等を例示することができる。

【0032】増粘剤としては、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、ケイ酸アルミニウム、マルメロ種子抽出物、トラガントガム、デンプン等の天然高分子物質、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、可溶性デンプン、カチオン化セルロース等の半合成高分子物質等を例示することができる。

【0033】キレート剤としては、エドト酸二ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸塩、ピロリン酸塩、ヘキサメタリン酸塩、クエン酸、酒石酸、グルコン酸等を、pH調整剤としては、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、クエン酸、クエン酸ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂、リン酸水素カリウム等をそれぞれ例示することができる。

【0034】紫外線吸収・散乱剤としては、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、オクチルジメチルパラアミノベンゾエート、エチルヘキシルパラメトキシ

サイナメート等のパラアミノ酸系、ヒドロキシベンゾフェノン系、ベンゾフラン系、サリチルサン系、クマリン系、アゾール系等の有機紫外線吸収剤0.001~10 mol/Lを併用することができ、酸化チタン、カオリン、タルク等を併用することもできる。アミノ酸類としては、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、シスチン、システイン、メチオニン、プロリン、ヒドロキシプロリン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、アルギニン、ヒスチジン、リジンおよびそれらの誘導体等を例示することができる。

【0035】又、本発明にはアスコルビン酸以外のラジカルスカベンジング剤を併用又は混用することもできる。併用又は混用できるラジカルスカベンジング剤の具体例としては、d1- α -トコフェロール、d1- α -トコフェロール酢酸エステル、d1- α -トコフェロールリン酸ナトリウム又はそのカリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、d1- α -トコフェロール酢酸エステル、ビタミンEニコチネート等のビタミンE及びその誘導体、ユビキノ、エリソルビン酸、茶抽出物、ポリフェノール類、エトキシキンなどの酸化防止剤、アスタキサンチン等のカロチノイド類、クエン酸、リン酸、メタリン酸、グリシン、システイン等の有機酸類、カテキン等のポリフェノール等から選択されるが、中でもカロチン、アスタキサンチン、ルテイン、d1- α -トコフェロール酢酸エステル、 α -トコフェロール、SOD、グルタチオン、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、キカテキン類又は、これら全てのナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属、アルカリ土類金属塩から選択される一種以上の物質との併用、混用がある。

【0036】本発明のL-アスコルビン酸誘導体及び混用又は併用する有効成分を必要に応じてゼラチン、油脂類等の被膜剤で被膜したもの、あるいはマイクロカプセル、デキストリン等で包摂したものを製剤に添加することもできる。本発明のリボソームとは通常の製法で作られた公知のリボソームを使用することができその具体例としては以下の特許に掲載された製法、リボソームを使うこともできる。

【0037】即ち、特開平07-108166、特開平05-023576、特開平05-007765、特開平05-004037、特開平05-000239、特開平05-070342、特開平05-064739、特開平05-060758、特開平05-058879、特開平05-056797、特開平05-196624、特開平05-194240、特開平05-194191、特開平05-228358、特開平05-212269、特開平06-039274、特開平06-016540、特開平06-009710、特開平05-

325570、特開平05-302925、特開平05-293360、特開平07-285886、特開平07-285878、特開平07-278016、特開平07-277956、特開平07-277955、特開平07-267996、特開平07-241487、特開平07-241192、特開平06-178930、特開平06-160389、特開平06-126152、特開平06-315624、特開平06-247842、特開平06-246150、特開平06-228012、特開平06-227966、特開平06-227965、特開平06-220070、特開平06-219967、特開平06-218272、特開平07-017874、特開平07-068157、特開平07-126185、特開平08-003063、特開平08-003062、特開平07-328428、特開平07-316079、特開平07-316041、特開平07-316040、特開平07-309754、特開平07-291853、特開平08-081361、特開平08-059503、特開平08-052345、特開平08-154598、特開平08-151334、特開平08-151333、特開平08-133986、特開平08-239318、特開平08-231417、特開平09-020652、特開平09-012480、特開平08-333241、特開平08-301782、特開平05-286824、特開平05-273213、特開平05-255070、特開平06-080560、特開平06-072892、特開平06-025008、特開平06-024999、特開平06-183954、特開平06-181800、特開平06-172204、特開平06-122634、特開平06-122628、特開平06-345663、特開平06-298638、特開平07-233078、特開平07-233049、特開平07-206713、特開平05-139977、特開平05-148137、特開平06-336442、特開平06-329558、特開平06-329533、特開平06-321802、特開平06-321772、特開平06-271597、特開平06-271460、特開平06-256212、特開平06-254379、特開平06-239734、特開平06-211645、特開平06-210155、特開平06-207939、特開平07-191033、特開平07-165560、特開平07-145043、特開平07-145042、特開平07-145041、特開平07-145040、特開平07-048247、特開平09-136846、特開平09-124593、特開平09-110828、特開平09-098796、特開平09-095438、特開平09-087168、特開平09-025422、特開平09-248182、特開平06-192066、特開平09-216825、特開平0

9-202735、特開平09-187643、特開平09-176546、特開平10-059840、特開平10-038869、特開平09-278726、特開平10-072368、特開平10-067688、特開平10-067665などが挙げられる。

【0038】本発明のケミカルピーリング剤組成物には通常使用される殺菌剤やキレート剤、植物抽出成分及びその他の成分を添加することができる。本発明に添加できるその他の成分としては、トリクロンサン（イルガサン-DP300）、グリチルリチン酸又はそのナトリウムやカリウム塩等の他の塩、トリエタノールアミン、ヒノキ抽出物、ヒノキチオール、エデト酸塩、プロピレン

グリコール、シソ抽出物、ローズマリー抽出物、薔薇抽出物、カミツレ抽出物、メリッサ抽出物、セージ抽出物、カンゾウ抽出物、ホホバ抽出物、N-アシル-L-グルタミン酸又はそのナトリウム等の他の塩、セタノール、ムクロジエキス、植物性スクワラン等のスクワラン等がある。

【0039】

【実施例】以下本発明の実施例を示す。本発明はこれにより限定されるものではない。本発明のケミカルピーリング剤組成物を以下の処方に従い、調製した。以下の配合量は重量%である。

【0040】

実施例1：液剤

（配合成分）

1. ソルビット	4.0
2. ジプロピレングリコール	6.0
3. PEG 1500	5.0
4. POE (20) オレイルアルコールエーテル	0.5
5. メチルセルロース	0.2
6. クエン酸	0.01
7. 水酸化ナトリウム	微量
(pHを7.5に調整)	
8. L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム	5.0
9. dl- α -トコフェロールリン酸ナトリウム	0.5
10. グリコール酸	1.0
11. トリクロロ酢酸	1.0
12. 精製水	残量

【0041】

実施例2

（配合成分）

1. ソルビット	4.0
2. ジプロピレングリコール	6.0
3. PEG 1500	5.0
4. POE (20) オレイルアルコールエーテル	0.5
5. メチルセルロース	0.2
6. クエン酸	0.01
7. 水酸化ナトリウム	微量
(pHを7.5に調整)	
8. L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム	7.0
9. グリコール酸	1.0
10. トリクロロ酢酸	1.0
11. 精製水	残量

【0042】

実施例3：乳液

（配合成分）

1. グリセリルエーテル	1.5
2. ポリオキシエチレン (20) 硬化ヒマシ油	1.5
3. モノステアリン酸ソルビタン	1.0
4. スクワラン	7.5
5. ジプロピレングリコール	5.0

21

6. L-アスコルビン酸-2-グルコシド
7. グラブリジン
8. グリコール酸
9. トリクロロ酢酸
10. 精製水

【0043】

実施例4：化粧水又は水溶性外用剤
(配合成分)

1. グリセリンモノステアレート
2. イソプロピルパルミテート
3. ラノリン
4. グリセリン
5. パラオキシ安息香酸メチルエステル
6. ステアリルコラミノホルミルピリジウムクロライド
7. L-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩
8. ナンキンカンゾウ抽出物
9. グリコール酸
10. トリクロロ酢酸
11. 精製水

【0044】

20

実施例5：軟膏
(配合成分)

1. 白色ワセリン
2. セタノール
3. セスキオレイン酸ソルビタン
4. ラウロマクロゴール
5. パラオキシ安息香酸エチル
6. パラオキシ安息香酸ブチル
7. L-アスコルビン酸-2-リン酸カリウム
8. イヌエンジュ抽出物
9. グリコール酸
10. トリクロロ酢酸
11. 精製水

【0045】

実施例6：クリーム
(配合成分)

1. プロピレングリコール
2. フタル酸ジブチル
3. ステアリン酸
4. モノステアリン酸グリセリン
5. モノステアリン酸ソルビタン
6. モノステアリン酸ポリエチレンソルビタン
7. メチルパラベン
8. プロピルパラベン
9. エデト酸ナトリウム
10. L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-パルミテート
11. ベステイトール
12. グリコール酸
13. トリクロロ酢酸
14. 精製水

22

5. 0
0. 2
1. 0
1. 0
- 残量

1. 0
3. 0
1. 0
5. 0
0. 1
1. 5
5. 0
0. 1
1. 0
1. 0
- 残量

40. 0
18. 0
5. 0
0. 5
0. 1
0. 1
10. 0
1. 0
1. 0
1. 0
- 残量

6. 0
19. 0
5. 0
5. 0
12. 0
38. 0
0. 06
0. 03
0. 03
7. 0
0. 05
1. 0
1. 0
- 残量

【0046】実施例7

キュービー社製コスメゾームシリーズを用いて定法により以下の組成のリボゾーム製剤を作成した。キュービー社製卵黄レシチンPL-100Pの成分はフォスファチ

ジルコリン82%、フォスファチジルエタノールアミン15%、その他リン脂質1%、ステロール類1%を含有している物を使用した。

1. キュービー社製卵黄レシチンPL-100P	1.0
2. L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム	3.0
3. フェノキシエタノール	0.8
4. グリコール酸	1.0
5. トリクロロ酢酸	1.0
6. 精製水	残量

【0047】

実施例8：軟膏

(配合成分)

1. 白色ワセリン	25.0
2. ステアリルアルコール	20.0
3. プロピレングリコール	12.0
4. ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	4.0
5. モノステアリン酸グリセリン	1.0
6. パラオキシ安息香酸メチル	0.1
7. パラオキシ安息香酸プロピル	0.1
8. L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム	1.0
9. L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム亜鉛	1.0
10. L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-パルミテートナトリウム	1.0
11. L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-ステアレートナトリウム	1.0
12. グリコール酸	1.0
13. トリクロロ酢酸	1.0
14. 精製水	残分

【0048】実施例9

ソルビット4.0%、ジプロピレングリコール 6.0%、PEG1500、5.0% POE (20) オレイルアルコールエーテル 0.5%、メチルセルロース0.2%クエン酸 0.01%、水酸化ナトリウム微量 (pHを7.5に調整)、L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム3.0%、グリコール酸0.5%、精製水残分を含む本発明のケミカルピーリング剤と上記の処方からL-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム3.0%のみを除いた対照処方のケミカルピーリング剤を小皺患者100人に毎日1回それぞれ塗布させ3月後に皺の状

態を評価した。その結果試験期間中何らかの皮膚刺激を受けた患者数を比較したところ、本発明のピーリング剤では23%に皮膚刺激が認められたのに対し対照処方では実に51%の患者に刺激が認められた。また小皺の減少傾向を調査したところ、本発明のピーリング剤では87%の患者が小皺が改善されたと答えたのに対し対照区では68%にとどまり、小皺の改善効果でも本発明が優位であった。

【0049】以下本発明のケミカルピーリング方法の第1剤の実施例を示す。

実施例10

(配合成分)

1. グリコール酸	30%重量
2. 精製水	残分

【0050】実施例11

(配合成分)

1. トリクロロ酢酸	30%重量
------------	-------

実施例12：液剤

(配合成分)

1. ソルビット	4.0
2. ジプロピレングリコール	6.0
3. PEG1500	5.0

2. 精製水

残分

【0051】以下本発明のケミカルピーリング方法の第2剤の実施例を示す。

25

4. POE (20) オレイルアルコールエーテル
5. メチルセルロース
6. クエン酸
7. 水酸化ナトリウム
8. L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム
9. dl- α -トコフェロールリン酸ナトリウム
10. 精製水

【0052】

実施例13

(配合成分)

1. ソルビット
2. ジプロピレングリコール
3. PEG1500
4. POE (20) オレイルアルコールエーテル
5. メチルセルロース
6. クエン酸
7. 水酸化ナトリウム
8. L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム
9. 精製水

【0053】

実施例14

(配合成分)

1. グリセリルエーテル
2. ポリオキシエチレン (20) 硬化ヒマシ油
3. モノステアリン酸ソルビタン
4. スクワラン
5. ジプロピレングリコール
6. L-アスコルビン酸-2-グルコシド
7. グラブリジン
10. 精製水

【0054】

実施例15 : 化粧水又は水溶性外用剤

(配合成分)

1. グリセリンモノステアレート
2. イソプロピルパルミテート
3. ラノリン
4. グリセリン
5. パラオキシ安息香酸メチルエステル
6. ステアリルコラミノホルミルピリジウムクロライド
7. L-アスコルビン酸-2-リン酸亜鉛塩
8. ナンキンカンゾウ抽出物
9. 精製水

【0055】

実施例16 : 軟膏

(配合成分)

1. 白色ワセリン
2. セタノール
3. セスキオレイン酸ソルビタン

26

- 0.5
- 0.2
- 0.01
- 微量
- (pHを7.5に調整)
- 7.0
- 0.5
- 残量

- 4.0
- 6.0
- 5.0
- 0.5
- 0.2
- 0.01
- 微量
- (pHを7.5に調整)
- 3.0
- 残量

- 1.5
- 1.5
- 1.0
- 7.5
- 5.0
- 2.0
- 0.2
- 残量

- 1.0
- 3.0
- 1.0
- 5.0
- 0.1
- 1.5
- 5.0
- 0.1
- 残量

- 40.0
- 18.0
- 5.0

27

4. ラウロマクロゴール
5. パラオキシ安息香酸エチル
6. パラオキシ安息香酸ブチル
7. L-アスコルビン酸-2-リン酸カリウム
8. イヌエンジュ抽出物
9. 精製水

28

0. 5
0. 1
0. 1
10. 0
1. 0
- 残量

【0056】

実施例17：クリーム

(配合成分)

- | | |
|------------------------------|-------|
| 1. プロピレングリコール | 6. 0 |
| 2. フタル酸ジブチル | 19. 0 |
| 3. ステアリン酸 | 5. 0 |
| 4. モノステアリン酸グリセリン | 5. 0 |
| 5. モノステアリン酸ソルビタン | 12. 0 |
| 6. モノステアリン酸ポリエチレンソルビタン | 8. 0 |
| 7. メチルパラベン | 0. 06 |
| 8. プロピルパラベン | 0. 03 |
| 9. エデト酸ナトリウム | 0. 03 |
| 10. L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-パルミテート | 2. 0 |
| 11. ベステイトール | 0. 05 |
| 10. 精製水 | 残量 |

【0057】実施例18

キュービー社製コスメゾームシリーズを用いて定法により以下の組成のリボゾーム製剤を作成した。キュービー社製卵黄レシチンPL-100Pの成分はフォスファチ

ジルコリン82%、フォスファチジルエタノールアミン15%、その他リン脂質1%、ステロール類1%を含有している物を使用した。

- | | |
|-------------------------|------|
| 1. キュービー社製卵黄レシチンPL-100P | 1. 0 |
| 2. L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム | 3. 0 |
| 3. フェノキシエタノール | 0. 8 |
| 4. 精製水 | 残分 |

【0058】

30

実施例19：軟膏

(配合成分)

- | | |
|-----------------------------------|-------|
| 1. 白色ワセリン | 25. 0 |
| 2. ステアリルアルコール | 20. 0 |
| 3. プロピレングリコール | 12. 0 |
| 4. ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60 | 4. 0 |
| 5. モノステアリン酸グリセリン | 1. 0 |
| 6. パラオキシ安息香酸メチル | 0. 1 |
| 7. パラオキシ安息香酸プロピル | 0. 1 |
| 8. L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム | 1. 0 |
| 9. L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム亜鉛 | 1. 0 |
| 10. L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-パルミテートナトリウム | 1. 0 |
| 11. L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-ステアレートナトリウム | 1. 0 |
| 12. 精製水 | 残分 |

【0059】以下本発明の請求項6のケミカルピーリング方法を示す。

実施例20

グリコール酸、30%重量を精製水の溶かしたものを第一剤としこれを年齢10から20代のざそう患者200人の顔面に塗布後3~10分放置し、完全に洗浄した

後、100人の患者には本発明の試験区としてアスコルビン酸-2-モノリン酸エステルナトリウム5%水溶液を第2剤として塗布した。残りの100人には対照区として第2剤としてL-アスコルビン酸2.5%、リン酸ナトリウム2.5%を含有する水溶液を塗布した。第1剤塗布後3日間、毎日朝晩2回顔面洗浄後に第2剤を塗

布し続け患者に対して刺激の有無を調査した。その結果本発明の試験区のうち32%が何らかの皮膚刺激を受けたのに対し対照区では本発明の試験区に比較し遙かに多人数の71%の患者が刺激を受けたことが判明し本発明の刺激低減効果が確認された。ケミカルピーリング後（第1剤塗布後）一ヶ月後に患者のざそうの治癒効果を調べたところ試験区では93%がざそうが改善されていたのに対し対照区では72%が改善されており改善率でも本発明が有効であることが判明した。

【0060】実施例21

トリクロロ酢酸30%重量を精製水に溶かしたものを第一剤とし、これを年齢10から30代のざそう患者200人の顔面に塗布後3~10分放置し、完全に洗浄した後、100人の患者には本発明の試験区としてアスコルビン酸-2-モノリン酸エステルマグネシウム3%水溶液を第2剤として塗布した。残りの100人には対照区として第2剤としてL-アスコルビン酸1.5%、リン酸ナトリウム1.5%を含有する水溶液を塗布した。第1剤塗布後1ヶ月間、毎日朝晩2回顔面洗浄後に第2剤を塗布し続け患者に対して刺激の有無を調査した。その結果本発明の試験区のうち42%が何らかの皮膚刺激を受けたのに対し対照区では本発明の試験区に比較し遙かに多人数の81%の患者が刺激を受けたことが判明し本発明の刺激低減効果が確認された。ケミカルピーリング後（第1剤塗布後）一ヶ月後に患者のざそうの治癒効果を調べたところ試験区では95%がざそうが改善されていたのに対し対照区では76%が改善されており改善率でも本発明が有効であることが判明した。上記の実施例で飼養されたL-アスコルビン酸誘導体の中の不純物としてのシュウ酸含量は、HPLC法により3.0%以下であり、アスコルビン酸含量が0.3%以下である高純

表3

試験化合物	実験A	実験B
アスコルビン酸トコフェロールリン酸ジエステル	±	+
6-ドデシルカルボニルメチルアスコルビン酸	±	+
オクタデシルジスルホアスコルビン酸	±	+
L-アスコルビン酸-2-硫酸ナトリウム	-	+
L-アスコルビン酸-2-グルコシド	+	+
L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム	+	+
L-アスコルビン酸-2-リン酸カリウム	+	+
L-アスコルビン酸-2-リン酸マグネシウム	+	+
6-ステアリルオキシ-L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム	+	+
6-パルミトイルオキシ-L-アスコルビン酸-2-リン酸ナトリウム	+	+
6-ステアリルオキシ-L-アスコルビン酸-2-リン酸	+	+
6-パルミトイルオキシ-L-アスコルビン酸-2-リン酸	+	+

【0064】

度L-アスコルビン酸誘導体を有効成分として含有することが確認された。シュウ酸含量、L-アスコルビン酸含量がこれより高いとケミカルピーリングによる治療効果は低下した。

【0061】本発明で使用するL-アスコルビン酸誘導体の高皮膚浸透性及びアスコルビン酸活性の持続安定型を確認するため下記の化合物について以下の実験を行いその結果を表3にまとめた。

実験A：皮膚浸透性及びアスコルビン酸活性試験

- 10 ヘアレスマウス4~5週令の背中皮膚を真皮付きで剥離しH型横型拡散セルにヘアレスマウス背中から剥離した皮膚を装着する。次にレシーバー側セルにダルベッコPBS(-)2mlを入れドナー側セルに被験物質2mlを入れる（油溶性の物質は界面活性剤Tween80を2%添加して常法で乳化分散させる）。これを37℃でインキュベートし30~120min後にドナーセルから200ulサンプリングしダルベッコPBS(-)200μlを補充する。サンプリングした溶液のアスコルビン酸量を実施例のHPLC法により分析し皮膚を透過したアスコルビン酸が確認された場合は+、アスコルビン酸が検出されなかった場合は-とした。痕跡程度のピークが認められた場合は±とした。

【0062】実験B：持続性試験

アスコルビン酸誘導体を水中に0.5%溶解させ（油溶性の物質は界面活性剤（商標）Tween80を2%添加して常法で乳化分散させる）温度摂氏40度で1ヶ月間保存したとき誘導体の残存量をHPLCで測定し、その残存率が90%以上のものを+、90%未満のものを-とした。

【0063】

50 【発明の効果】本発明により、ケミカルピーリング剤と

Ｌ－アスコルビン酸誘導体を混入したケミカルピーリング剤組成物を提供し、又、ケミカルピーリング剤を含有する第１剤を皮膚に塗布しその前後にＬ－アスコルビン酸誘導体を含有する第２剤を単回又は複数回塗布するこ

とにより皮膚に対する刺激を軽減するケミカルピーリング剤及びケミカルピーリング方法を提供することができるため、皮膚科、形成外科、美容外科他等での皮膚治療方法として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テーマコード* (参考)

A 6 1 P 17/16

A 6 1 K 31/00

6 1 7 J

A 6 1 K 31/19

31/19

45/00

45/00

Fターム(参考) 4C083 AA112 AB032 AC012 AC022
AC072 AC122 AC132 AC172
AC182 AC242 AC291 AC301
AC302 AC332 AC341 AC352
AC432 AC442 AC482 AC532
AC812 AD042 AD262 AD512
AD572 AD641 AD642 AD652
CC02 CC04 CC05 CC33 EE10
EE12 EE14 EE16 EE29
4C084 AA19 MA17 MA22 MA24 MA28
MA63 NA06 ZA691 ZA692
ZC282
4C086 AA01 AA02 BA17 BA18 DA34
EA01 MA02 MA04 MA63 NA06
NA08 ZA89
4C206 AA01 AA02 DA07 DA09 DA21
DA22 DA23 DA26 DA34 DA36
DB03 DB06 DB13 MA02 MA04
MA13 MA37 MA42 MA48 MA83
ZA89